



CASE HP/2-21551/A

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

Lynn Girolamo  
Type or print name

Lynn Girolamo  
Signature

4/6/00  
Date

4-22-00

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF

Group Art Unit: 1616

ANDREAS WERNER SUPERSAXO ET AL

Examiner: S. Sharareh

APPLICATION NO: 09/306,006

FILED: MAY 6, 1999

FOR: USE OF NANODISPERSIONS IN

PHARMACEUTICAL END FORMULATIONS

Assistant Commissioner for Patents

Washington, D.C. 20231

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 USC 119

Sir:

Applicants in the above-entitled application by their agent hereby claim priority under the International Convention of Europe (designating Germany) application No. 98810422.0, filed on May 11, 1998. This application is acknowledged in the Declaration of the instant case.

A certified copy of said European application is submitted herewith.

Respectfully submitted,

Kevin T. Mansfield  
Kevin T. Mansfield  
Agent for Applicants  
Reg. No. 31,635

Ciba Specialty Chemicals Corporation  
Patent Department  
540 White Plains Road  
P.O. Box 2005  
Tarrytown, NY 10591-9005  
(914) 785-7127  
KTM/lg  
Enc.  
Date: **APR 06 2000**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

US



**Europäisches  
Patentamt**

**European  
Patent Office**

**Office européen  
des brevets**



**Bescheinigung**

**Certificate**

**Attestation**

Die angehefteten Unterla-  
gen stimmen mit der  
ursprünglich eingereichten  
Fassung der auf dem näch-  
sten Blatt bezeichneten  
europäischen Patentanmel-  
dung überein.

The attached documents  
are exact copies of the  
European patent application  
described on the following  
page, as originally filed.

Les documents fixés à  
cette attestation sont  
conformes à la version  
initialement déposée de  
la demande de brevet  
européen spécifiée à la  
page suivante.

**Patentanmeldung Nr.    Patent application No.    Demande de brevet n°**

**98810422.0**

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

DEN HAAG, DEN  
THE HAGUE,  
LA HAYE, LE

16/03/99



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**Eur päisches  
Patentamt**

**European  
Patent Office**

**Office eur péen  
des brevets**

**Blatt 2 der Bescheinigung  
Sheet 2 of the certificate  
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:  
Application no.:  
Demande n°: **98810422.0**

Anmeldetag:  
Date of filing: **11/05/98**  
Date de dépôt:

Anmelder:  
Applicant(s):  
Demandeur(s):  
**Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.**  
**4057 Basel**  
**SWITZERLAND**  
**VESIFACT AG**  
**6340 Baar**

**SWITZERLAND**  
Bezeichnung der Erfindung:  
Title of the invention:  
Titre de l'invention:

**Verwendung von Nanotopen in pharmazeutischen Endformulierungen**

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:  
State:  
Pays:

Tag:  
Date:  
Date:

Aktenzeichen:  
File no.  
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:  
International Patent classification:  
Classification internationale des brevets:

**A61K9/107**

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:  
Contracting states designated at date of filing: **AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE**  
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:  
Remarks:  
Remarques:

...IS PAGE BLANK (USPTO)

### Verwendung von Nanotopen in pharmazeutischen Endformulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Nanotopen in pharmazeutischen Endformulierungen, pharmazeutische Endformulierungen, enthaltend diese Nanotope sowie die verschiedenen pharmazeutischen Verwendungen dieser Endformulierungen.

Unter pharmazeutischen Endformulierungen werden hier solche Formulierungen verstanden, die neben ihren Grundstoffen, die für die Bildung der pharmazeutischen Formulierung verantwortlich sind, weitere funktionelle Wirksubstanzen enthalten. Diese werden den pharmazeutischen Grundformulierungen zugegeben und können zur therapeutischen Behandlung des Nervensystems, des endokrinen Systems, des Herz-Kreislaufsystems, des Respirationstrakts, des Magen-Darm-Kanals, der Niere und ableitenden Harnwege, des Bewegungsapparates, des Immunsystems, der Haut und Schleimhäute sowie zur Behandlung von Infektionskrankheiten dienen.

Damit diese Stoffe ihre Wirkung an der gewünschten Stelle entfalten können, müssen diese an den jeweiligen Wirkort gelangen. Um die Verfügbarkeit am Wirkort zu optimieren, werden zahlreiche Wirkstoffe mittels sogenannter Träger- und Transportvehikel (Carriersysteme) wie z.B. Mischmizellen, Liposomen oder Nanoemulsionen (Nanopartikel) appliziert. Beispiele solcher Wirkstoffe sind Amphotericin (NeXstar, Sequus, TLC), Daunorubicin (NeXstar), Doxorubicin (Sequus), inaktivierte Hepatitis A Viren (Berna), oder Econazol (Cilag). Applikation dieser Wirkstoffe mittels dieser Carriersysteme führt zu therapeutischen Vorteilen wie weniger Nebenwirkungen oder einer besseren Impfwirkung.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass mit sogenannten Nanotopen, enthaltend

- (a) ein membranbildendes Molekül,
- (b) einem Coemulgator und
- (c) einen lipophilen Bestandteil,

die Wirksamkeit von Arzneistoffen in pharmazeutischen Endformulierungen erhöht werden kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung eines Nanotops, enthaltend als präparative Zusammensetzung

- (a) ein membranbildendes Molekül,

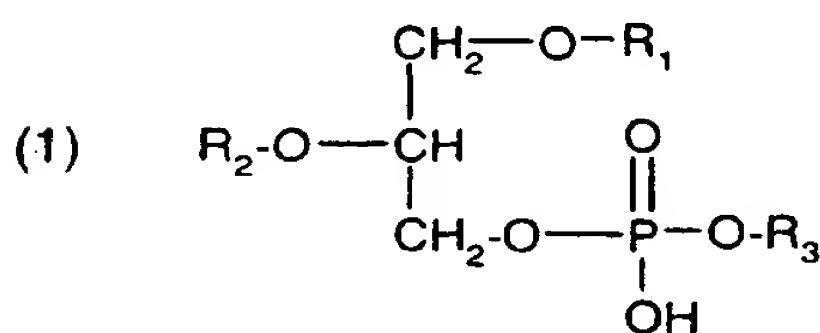
- 2 -

- (b) einen Coemulgator und
  - (c) einen lipophilen Bestandteil
- in pharmazeutischen Endformulierungen.

Vorzugsweise enthält das Nanotop

- (a) als membranbildende Moleküle Substanzen, die geeignet sind, Zweischichtsysteme (sog. "Bilayer") auszubilden,
- (b) als Coemulgatoren Substanzen, die bevorzugt O/W Strukturen ausbilden und
- (c) als lipophile Komponente einen für pharmazeutische Präparate gebräuchlichen lipophilen Stoff.

Vorzugsweise enthält das Nanotop als Komponente (a) ein natürliches Phospholipid, ein hydriertes oder teilhydriertes Phospholipid, ein Lysophospholipid, ein Ceramid oder Mischungen aus diesen Verbindungen



worin

$\text{R}_1$   $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{20}$ -Acyl;

$\text{R}_2$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{20}$ -Acyl

$\text{R}_3$  Wasserstoff, 2-Trimethylamino-1-ethyl, 2-Amino-1-ethyl, nicht substituiertes oder durch eine oder mehrere Carboxy-, Hydroxy- oder Amino-Gruppen substituiertes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkyl; die Inositol- oder die Glycerylgruppe; bedeuten; oder Salze dieser Verbindungen.

$\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{20}$ -Acyl ist vorzugsweise geradkettiges  $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{20}$ -Alkanoyl mit einer geraden Anzahl an C-Atomen und geradkettiges  $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{20}$ -Alkenoyl mit einer Doppelbindung und einer geraden Anzahl an C-Atomen.

Geradkettiges  $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{20}$ -Alkanoyl mit einer geraden Anzahl an C-Atomen sind beispielsweise n-Dodecanoyl, n-Tetradecanoyl, n-Hexadecanoyl oder n-Octadecanoyl.



Geradkettiges  $C_{10}$ - $C_{20}$ -Alkenoyl mit einer Doppelbindung und einer geraden Anzahl an C-Atomen sind beispielsweise 6-cis- oder 6-trans-, 9-cis- oder 9-trans- Dodecenoyl, -Tetradecenoyl, -Hexadecenoyl, -Octadecenoyl oder -Icosenoyl, insbesondere 9-cis-Octadecenoyl (Oleoyl), ferner 9,12-cis-Octadecadienoyl oder 9,12,15-cis-octadecatrienoyl.

Ein Phospholipid der Formel (1), worin  $R_3$  2-Trimethylamino-1-ethyl bedeutet, wird mit dem Trivialnamen Lecithin und ein Phospholipid der Formel (1), worin  $R_3$  2-Amino-1-ethyl bedeutet, mit dem Trivialnamen Kephalin bezeichnet. Geeignet sind beispielsweise natürlich vorkommendes Kephalin oder Lecithin, z.B. Kephalin oder Lecithin aus Sojabohnen oder Hühnerei mit verschiedenen oder identischen Acylgruppen oder Mischungen davon.

Das Phospholipid der Formel (1) kann aber auch synthetischen Ursprungs sein. Unter dem Begriff synthetisches Phospholipid definiert man Phospholipide, welche bezüglich  $R_1$  und  $R_2$  eine einheitliche Zusammensetzung haben. Solche synthetischen Phospholipide sind vorzugsweise die weiter oben definierten Lecithine und Kephaline, deren Acylgruppen  $R_1$  und  $R_2$  eine definierte Struktur haben und von einer definierten Fettsäure mit einem Reinheitsgrad höher als ca. 95% abgeleitet sind.  $R_1$  und  $R_2$  können gleich oder verschieden und ungesättigt oder gesättigt sein. Bevorzugt ist  $R_1$  gesättigt, z.B. n-Hexadecanoyl, und  $R_2$  ungesättigt, z.B. 9-cis-Octadecenoyl (Oleoyl).

Der Begriff "natürlich vorkommendes" Phospholipid definiert Phospholipide, welche bezüglich  $R_1$  und  $R_2$  keine einheitliche Zusammensetzung haben. Solche natürlichen Phospholipide sind ebenfalls Lecithine und Kephaline, deren Acylgruppen  $R_1$  und  $R_2$  von natürlich vorkommenden Fettsäuregemischen abgeleitet sind.

Die Forderung "im wesentlichen reines" Phospholipid der Formel (1) definiert einen Reinheitsgrad von mehr als 90 Gew.-%, vorzugsweise mehr als 95 Gew.-% des Phospholipids der Formel (1), welcher anhand geeigneter Bestimmungsmethoden, z.B. papier- oder dünnschichtchromatographisch, mit HPLC oder enzymatischem Farbstest, nachweisbar ist.

In einem Phospholipid der Formel (1) ist  $R_3$  mit der Bedeutung  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl beispielsweise Methyl oder Ethyl. Die Bedeutung Methyl ist bevorzugt.

$R_3$  mit den Bedeutungen durch eine oder mehrere Carboxy-, Hydroxy- oder Amino-Gruppen substituiertes  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl sind beispielsweise 2-Hydroxyethyl, 2,3-Dihydroxy-n-propyl, Carboxymethyl, 1- oder 2-Carboxyethyl, Dicarboxymethyl, 2-Carboxy-2-hydroxyethyl oder 3-Carboxy-2,3-dihydroxy-n-propyl, 3-Amino-3-carboxy-n-propyl oder 2-Amino-2-carboxy-n-propyl, vorzugsweise 2-Amino-2-carboxyethyl.

Phospholipide der Formel (1) mit diesen Gruppen können in Salzform, z.B. als Natrium- oder Kaliumsalz, vorliegen.

Phospholipide der Formel (1), worin  $R_3$  die Inositol- oder die Glycerylgruppe bedeutet, sind unter den Bezeichnungen Phosphatidylinositol und Phosphatidylglycerol bekannt.

Für die Acylreste in den Phospholipiden der Formel (1) sind auch die in Klammern angegebenen Bezeichnungen gebräuchlich:

9-cis-Dodecenoyl (Lauroleoyl), 9-Cis-Tetradecenoyl (Myristoleoyl), 9-cis-Hexadecenoyl (Palmitoleoyl), 6-cis-Octadecenoyl (Petroseloyl), 6-trans-Octadecenoyl (Petroselaidoyl), 9-cis-Octadecenoyl (Oleoyl), 9-trans-Octadecenoyl (Elaidoyl), 9,12-cis-Octadecadienoyl (Linoleoyl), 9,12,15-cis-Octadecatrienoyl (Linolenoyl), 11-cis-Octadecenoyl (Vaccenoyl), 9-cis-Icosenoyl (Gadoleoyl), 5,8,11,14-cis-Eicosatetraenoyl (Arachidonoyl), n-Dodecanoyl, (Lauroyl), n-Tetradecanoyl (Myristoyl), n-Hexadecanoyl (Palmitoyl), n-Octadecanoyl (Stearoyl), n-Icosanoyl (Arachidoyl), n-Docosanoyl (Behenoyl), n-Tetracosanoyl (Lignoceroyl).

Ein Salz des Phospholipids der Formel (1) ist vorzugsweise kosmetisch annehmbar. Salze definieren sich durch die Existenz von salzbildenden Gruppen im Substituenten  $R_3$  sowie durch die freie Hydroxygruppe am Phosphoratom. Möglich ist ebenfalls die Bildung von inneren Salzen. Bevorzugt sind Alkalimetallsalze, insbesondere Natriumsalze.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform verwendet man gereinigtes Lecithin aus Sojabohnen der Qualität LIPOID S 100 oder S 75 oder ein Lecithin definiert in der Monographie USP23/NF 18.

- 5 -

Die Komponente (a) wird vorzugsweise in einer Konzentration von ca. 0,1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a), (b) und (c), eingesetzt.

Als Komponente (b) wird vorzugsweise ein Emulgator oder Emulgatormischungen verwendet, der/die bevorzugt O/W-Strukturen ausbildet(n).

Speziell bevorzugte Emulgatoren sind

- Alkali-, Ammonium- und Aminiumsalze von Fettsäuren. Beispiele für solche Salze sind Lithium-, Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Triethylamin-, Ethanolamin-, Diethanolamin- oder Triethanolaminsalze. Insbesondere werden die Natrium-, Kalium- oder Ammonium- $(NR_1R_2R_3)$ -salze verwendet, wobei  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Hydroxyalkyl bedeuten.

Gesättigte und ungesättigte Alkylsulfate wie z.B. Natriumdocecylsulfat und Alkansulfonate wie z.B. Natriumdodecansulfonat;

Salze der Gallensäure wie z.B. Natriumcholat, Natriumglycocholat und Natriumtaurocholat; Invertseifen (Quats) wie z.B. Zetylpyridiniumchlorid;

Partialfettsäureester des Sorbitans wie z.B. Sorbitanmonolaurat;

Zuckerester von Fettsäuren wie z.B. Sucrosemonolaurat;

Alkylglucoside, wie z.B. n-Octylglucosid oder n-Dodecylglucosid;

Alkylmaltoside wie z.B. n-Dodecylmaltosid;

Fettsäurepartialglyceride wie z.B. Laurinsäuremonoglycerid;

$C_8$ - $C_{18}$ -Betaine,  $C_8$ - $C_{24}$ -Alkylamido- $C_1$ - $C_4$ -alkylenbetaine und  $C_8$ - $C_{18}$ -Sulfobetaine;

Proteine wie z.B. Kasein;

Polyglycerinester von Fettsäuren;

Propylenglycolester von Fettsäuren;

Milchsäureester von Fettsäuren wie z.B. Natriumstearoyl-lactyl-2-lactat;

Fettalkoholphosphorsäureester

Emulgatoren vom Polyoxyethylen Typ sind ganz besonders bevorzugt. Beispiele solcher Emulgatoren sind:

- Polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester wie z.B. Polysorbat 80;
- Polyethoxylierte Fettalkohole wie z.B. Oleth-20;
- Polyethoxylierte Fettsäuren wie z.B. Polyoxyl 20 Stearat;

- 6 -

- Polyethoxyliertes Vitamin E Derivate wie z.B. Vitamin E Polyethylene Glycol 1000 Succinat;
- Polyethoxylierte Lanolin und Lanolin Derivate wie z.B. Laneth-20;
- Polyethoxylierte Fettsäurepartialglyceride wie z.B. Diethylenglykolmonostearat;
- Polyethoxylierte Alkylphenole wie z.B. Ethylphenolpoly(ethylenglykolether)11;
- Schwefelsäurehalbester polyethoxylierter Fettalkohole und deren Salze wie z.B. C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>-Fettalkoholethersulfat-2 EO-Natriumsalz;
- Polyethoxylierte Fettamine und Fettsäureamide;
- Polyethoxylierte Kohlenhydrate
- Blockpolymerisate von Ethylenoxid und Propylenoxid, wie z.B. Poloxamer 188.

Die Komponente (b) ist im erfindungsgemäss verwendeten Nanotop in einer Konzentration von ca. 1 bis ca. 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a), (b) und (c) vorhanden.

Das Nanotop, enthaltend

- (a) ein membranbildendes Molekül,
  - (b) als Coemulgator Emulgatoren vom Polyoxyethylen-Typ und
  - (c) einen lipophilen Bestandteil,
- stellt einen weiteren Erfindungsgegenstand dar.

Die Komponente (c) ist vorzugsweise ein natürliches oder ein synthetisches oder ein partialsynthetisches Di- oder Triglycerid, ein Mineralöl, ein Silikonöl, ein Wachs, ein Fettalkohol, ein Guerbet-Alkohol oder dessen Ester, ein therapeutisches Öl, ein lipophiler pharmazeutischer Wirkstoff oder einer Mischung dieser Stoffe.

Für die pharmazeutische Anwendung geeignete Wirkstoffe sind z.B. aus dem Arzneimittelkompendium 1997 zu entnehmen. Z.B. kommen in Betracht:  
Analgetika, Antazida/Ulkusbehandlung, Antiallergika, Antianämika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidiarrhoika, Antidote/Entwöhnungsmittel/Emetika,  
Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika, Antihypertensiva, Antihypotonica, Antiinfektiva, Antikoagulantien, Antirheumatika/Entzündungshemmer, Appetitzügler, Betarezeptorenblocker, Bronchodilantien, Cholinergika, Dermatologika, Desinfizientia, Diagnostika, Diätetika, Diuretika, durchblutungsfördernde Mittel,

Gastroenterologika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel, Hormone, Hustenmittel, Hypnotika, Immunologika, Infundibilia, Kardiaka, Kontrazeptiva, Kontrastmittel, Kortikosteroide, Laxantien, Leber- und Gallentherapeutika, Lipidstoffwechsel, Lokalanästhetika, Migränemittel, Mineralstoffwechsel-Präparate, Muskelrelaxantien, Narkosemittel, Neuroleptika, Odontologika, Ophthalmika, Otorhinolaryngologie (ORL), Parkinson-Therapeutika, Psychostimulantien, Sedativa, Spasmolytika, Tonika/Roborantien, Tranquilizer, Tuberkulose-Therapeutika, Urologika, Venenmittel, Wundheilmittel und Zytostatica.

Die Komponente (c) ist im erfindungsgemäss eingesetzten Nanotop in einer bevorzugten Konzentration von 0,1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a), (b) und (c) vorhanden.

Gegebenenfalls enthält das erfindungsgemäss eingesetzte Nanotop als fakultative Komponente (d) einen Lösungsvermittler, wie z.B. Ethanol.

Eine Nanotop-Zusammensetzung mit den Komponenten (a), (b) und (c) zeichnet sich bei Dispersion im wässrigen Medium durch günstige Phaseneigenschaften aus. So ist bei vorhandener Opaleszenz und Transparenz im Gegenlicht nur an einer äusserst geringen milchigen Trübung zu erkennen, dass die Dispersion noch physikalische Unterschiede gegenüber dem Idealzustand einer echten molekularen Lösung aufweist.

Elektronenmikroskopische Abbildungen zeigen, dass eine Population von mehr als 98 % in einer Gaussschen Verteilung als Suspension von Partikeln (Nanopartikel) mit einer Teilchengrösse kleiner als ca. 60 nm (Nanodispersion), typischerweise kleiner als ca. 30 nm, vorliegt. Diese Unterschiede gegenüber einer echten Lösung sind aber aufgrund der besonders guten Homogenitätseigenschaften der Dispersion tolerierbar, die beispielsweise an einer überraschend hohen Lagerstabilität, z. B. keine Entmischung nach mehrmonatiger Lagerung bei Temperaturen bis Raumtemperatur (durch Extrapolation zu erwartende Stabilität länger als zwei Jahre), nachweisbar sind.

Zur Herstellung der Nanotope werden die beiden Komponenten (b) und (c), gegebenenfalls unter Erwärmen zu einer homogenen flüssigen Phase gemischt. In dieser Phase wird die Komponente (a), gegebenenfalls unter Zuhilfenahme des Lösungsvermittlers Ethanol, gelöst. Daraus resultiert eine homogene Lösung. Diese wird der wässrigen Phase unter

Rühren zugegeben. Dabei bilden sich die extrem homogenen Nanotope von einer mittleren Grösse von  $< 60$  nm, typischerweise  $< 30$  nm. Laser-Lichtstreuungsmessungen und elektronenmikroskopische Untersuchungen (Cryo-TEM) bestätigen die sehr kleine Grösse und hervorragende Homogenität dieser Nanopartikel.

In Ausnahmefällen können die Nanotope auch hergestellt werden, indem Komponente (a) und/oder (b) in der wässrigen Phase vorgelegt werden, in die die Komponente (c) unter Rühren eingebracht wird.

Die Nanotopzusammensetzung wird erfindungsgemäss für pharmazeutische Endformulierungen verwendet.

Vorzugsweise sind die pharmazeutischen Endformulierungen flüssige, halbfeste oder feste Zubereitungen.

Beispiele flüssiger pharmazeutischer Endformulierungen sind Injektionslösungen, Infusionslösungen, Tropfen, Sprays, Aerosole, Emulsionen, Lotionen, Suspensionen, Trinklösungen, Gurgelwässer und Inhalate.

Beispiele halbfester pharmazeutischer Endformulierungen sind Salben, Cremes (O/W-Emulsionen), Fettcremes (W/O-Emulsionen), Gele, Lotionen, Schäume, Pasten, Suspensionen, Ovula, Pflaster einschliesslich transdermaler Systeme.

Beispiele fester pharmazeutischer Endformulierungen sind Tabletten, Dragées, Kapseln, Granulate, Brausegranulate, Brausetabletten, Pastillen, Lutsch- und Kautabletten, Arzneistoffstäbchen, Implantate, Lyophilisate, Adsorbate, Pulver oder Puder.

Diese Endformulierungen bilden einen weiteren Erfindungsgegenstand.

Die Endformulierungen enthalten dabei das Nanotop per se oder in ihrer wässrigen Phase mit den Komponenten (a), (b) und (c) eingesetzt.



Das Nanotop wird als pharmazeutisches Präparat entweder in reiner Form oder in der Endformulierung, die das Nanotop in einer Konzentration von 0,01 bis 60, vorzugsweise 0,05 bis 20, und insbesondere von 0,1 bis 10 Gew.-% enthält, eingesetzt.

Zur Herstellung von flüssigen und halbfesten pharmazeutischen Endprodukten (Beispiele 18 bis 29) werden die Nanotope in den wässrigen Anteil des Endproduktes eingearbeitet.

Feste pharmazeutische Endprodukte wie z.B. Tabletten (Beispiel 30), Brausetabletten, Dragées, Tabletten mit Überzug, Granulate, Brausegranulate und Pflaster werden durch Besprühen oder Tränken mit Nanotopen überzogen oder beladen.

Matrix- oder membrankontrollierte pharmazeutische Applikationssysteme wie z.B. Oros-Kapseln (Beispiel 31), transdermale Systeme (Beispiel 32), injizierbare Mikrokapseln oder Implantate werden mittels gängiger Methoden mit Nanotopen beschickt.

Die erfindungsgemässe pharmazeutische Endformulierung kann neben den arzneiformgebenden Hilfsstoffen auch weitere Komponenten wie z.B. Stabilisatoren, Konservierungsmittel wie z.B. Parabene, Antioxidantien, sowie Aroma- Duft- oder Farbstoffe enthalten.

Die pharmazeutischen Endformulierungen werden vorzugsweise zur therapeutischen Behandlung des Nervensystems, der endokrinen Systeme, des Herz-Kreislaufsystems, des Respirationstrakts, des Magen-Darm-Kanals, der Niere und ableitenden Harnwege, des Bewegungsapparates, des Immunsystems, der Haut und Schleimhäute sowie zur Behandlung von Infektionskrankheiten, Tumoren und Vitamin-/ Mineralstoffmangelkrankheiten verwendet.

Die erfindungsgemässe pharmazeutische Endformulierung wird dabei vorzugsweise epikutan, bukkal, lingual, sublingual, enteral (= peroral), rektal, nasal, pulmonal, per inhalationem, konjunktival, intravaginal, intraurethral, intrakardial, intraarteriell, intravenös, intralumbal, intrathekal, intraartikulär, intrakutan, subkutan, intramuskulär und intraperitoneal appliziert.

- 10 -

In den folgenden Beispielen beziehen sich die Prozentsätze auf das Gewicht. Die Mengen beziehen sich bei den eingesetzten Verbindungen, wenn nicht anders angegeben, auf die Reinsubstanz.



- 11 -

Herstellungsbeispiele für NanotopeBeispiel 1:

Soja-Lecithin	1,7 %
Polysorbat 80	3,4 %
Miglyol 812	3,4 %
Ethanol	1,4 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Beispiel 2:

Soja-Lecithin	1,7 %
Oleth-20	3,4 %
Miglyol 812	3,4 %
Ethanol	1,4 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Beispiel 3:

Soja-Lecithin	1,7 %
Laneth-20	3,4 %
Miglyol 812	3,4 %
Ethanol	1,4 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Beispiel 4:

Soja-Lecithin	1,7 %
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate (Vitamin E TPGS, Eastman)	3,4 %
Miglyol 812	3,4 %
Ethanol	1,4 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

- 12 -

Beispiel 5:

Dexpanthenol	20,0 %
Soja-Lecithin	1,7 %
Polysorbat 80	3,4 %
Miglyol 812	3,4 %
Ethanol	1,4 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Beispiel 6:

Vitamin E Acetat	5,0 %
Dexpanthenol	5,0 %
Soja-Lecithin	1,1 %
Polysorbat 80	3,7 %
Miglyol 812	1,8 %
Ethanol	0,9 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Beispiel 7:

Vitamin E Acetat	5,0 %
Soja-Lecithin	1,7 %
Polysorbat 80	3,7 %
Miglyol 812	1,8 %
Ethanol	0,9 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Beispiel 8:

Vitamin A Palmitat	1,8 %
Vitamin E Acetat	0,1 %
Soja-Lecithin	1,7 %
Polysorbat 80	3,1 %
Miglyol 812	1,8 %
Ethanol	1,4 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

- 13. -

Beispiel 9:

Nachtkerzenöl	3,6 %
Soja-Lecithin	1,7 %
Polysorbat 80	3,4 %
Ethanol	1,4 %
20 mM Phosphatpuffer	ad 100,0 %

Beispiel 10:

Hydrocortison	0,25 %
Soja-Lecithin	1,8 %
Polysorbat 80	3,5 %
Miglyol 812	3,6 %
Ethanol	1,5 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Beispiel 11:

Hydrocortison	0,25 %
Soja-Lecithin	1,8 %
Polysorbat 80	3,5 %
Miglyol 812	3,6 %
Ethanol	1,5 %
20 mM Phosphatpuffer	ad 100,0 %

Beispiel 12:

Diclofenac Natrium	1,1 %
Soja-Lecithin	1,7 %
Polysorbat 80	3,4 %
Miglyol 812	3,4 %
Ethanol	1,4 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

- 14 -

Beispiel 13:

Triclosan	1,0 %
Soja-Lecithin	1,7 %
Polysorbat 80	5,9 %
Miglyol 812	0,5 %
Ethanol	1,4 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Beispiel 14:

Insekt Repellent 3535	15,0 %
Soja-Lecithin	2,9 %
Polysorbat 80	5,7 %
Miglyol 812	0,8 %
Ethanol	10,0 %
50 mM Phosphatpuffer	ad 100,0 %

Beispiel 15:

Propofol	1,1 %
Soja-Lecithin	1,0 %
Polysorbat 80	3,0 %
Miglyol 812	1,0 %
Aqua ad inf.	ad 100,0 %

Beispiel 16:

Beta-Carotin	0,05 %
Soja-Lecithin	1,70 %
Polysorbat 80	3,40 %
Miglyol 812	3,40 %
Ethanol	1,40 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

- 15 -

Beispiel 17:

Soja-Lecithin	1,70 %
Sucrosemonolaurat	3,40 %
Miglyol 812	3,40 %
Ethanol	1,40 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Herstellung nanotophaltiger pharmazeutischer, EndprodukteBeispiel 18: Dexpanthenol-Salbe 2 %

Citronensäure	0,75 %
Ammoniaklösung	0,09 %
Mittelkettige Triglyceride	5,0 %
Wollwachsalkoholsalbe DAB 9	40,0 %
Nanotop gemäss Beispiel 5	10,0 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Das Präparat zeigt eine gute entzündungshemmende Wirkung.

Beispiel 19: Hydrocortison-Creme 0,1 %

Cetylalkohol	10,0 %
Hydrogeniertes Erdnussöl	20,0 %
Polysorbat 60	5,0 %
Propylenglykol	20,0 %
Phenoxyethanol	0,5 %
Nanotop gemäss Beispiel 10	40,0 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Das Präparat zeigt eine gute entzündungshemmende Wirkung.

- 16 -

Beispiel 20: Diclofenac-Gel 1 %

Natriumcarboxymethylcellulose 450 cP	3,50 %
Phenoxyethanol	0,50 %
Natrium-EDTA	0,05 %
Nanotop gemäss Beispiel 12	ad 100,0 %

Das Präparat ist angenehm kühlend und zeigt eine gute analgetische und antiphlogistische Wirkung.

Beispiel 21: Dexpenthanol-Vitamin E Acetat-Lotion

Cera emulsificans cetomacrogolis	3,0 %
Oleylium oleinicum	6,0 %
Propyleneglycolum	3,0 %
Nanotop gemäss Beispiel 6	10,0 %
Aqua purificata	ad 100,0 %

Das Präparat zeigt eine gute entzündungshemmende Wirkung.

Beispiel 22: Triclosanlösung 1%

Betaglucan	0,01 %
Phenoxyethanol	0,50 %
Natrium EDTA	0,05 %
Nanotop gemäss Beispiel 13	ad 100,0 %

Das Präparat zeigt eine gute antiseptische Wirkung.

Beispiel 23: Hydrocortison Dosierpumpspray 0,25 %

Phenoxyethanol	0,05 %
Natrium EDTA	0,05 %
Nanotop gemäss Beispiel 11	ad 100,00 %

Das Präparat zeigt eine gute entzündungshemmende Wirkung.

- 17 -

Beispiel 24: Insekt Repellent Dosierpumpspray 15 %

Phenoxyethanol	0,05 %
Natrium EDTA	0,05 %
Nanotop gemäss Beispiel 14	ad 100,00 %

Das Präparat zeigt eine gute Repellentwirkung.

Beispiel 25: Beta-Carotin Dosierpumpspray 0,05 %

Phenoxyethanol	0,05 %
Natrium EDTA	0,05 %
Nanotop gemäss Beispiel 16	ad 100,0 %

Das Präparat zeigt eine gute antioxidative Wirkung.

Beispiel 26: Nachtkerzenöl-Dosierpumpspray 3,5 %

Phenoxyethanol	0,05 %
Natrium EDTA	0,05 %
Nanotop gemäss Beispiel 9	ad 100,0 %

Das Präparat zeigt eine gute Wirkung bei atopischer Dermatitis.

Beispiel 27: Vitamin A Palmitat Aerosol 30'000 I.U./ml

Phenoxyethanol	0,05 %
Natrium EDTA	0,05 %
Nanotop gemäss Beispiel 8	ad 100,00 %

Das Präparat zeigt eine gute Vitamin A-Wirkung.

Beispiel 28: Propofol-Injektionslösung 1%

Mannitol	4,7 %
Nanotop gemäss Beispiel 15	ad 100,0 %

Das Präparat zeigt eine gute allgemein-anästhetische Wirkung.

- 18 -

Beispiel 29: Vitamin E Acetat Trinkampullen 1,0 %

Citronensäure	0,4 %
Glucose	7,5 %
Aroma	0,5 %
Nanotop gemäss Beispiel 7	ad 100,0 %

Das Präparat zeigt eine gute antioxidative Wirkung.

Beispiel 30: Vitamin E Acetat Tabletten 20 mg

Hydroxypropyl Methylcellulose (Methocel E4M CR Grade)	15,0 %
Magnesiumstearat	0,7 %
Vitamin E Acetat <sup>1</sup>	2,0 %
Lactose	ad 100,0 %

Das Präparat zeigt eine gute antioxidative Wirkung.

Beispiel 31: Hydrocortison Oros Kapseln

Oros Kapseln (Alza) werden mit dem Nanotop gemäss Beispiel 10 gefüllt.

Das Präparat zeigt eine gute entzündungshemmende Wirkung.

Beispiel 32: Hydrocortison TTS

Transdermale Systeme vom Reservoir-Typ werden mit dem Nanotop gemäss Beispiel 11 gefüllt.

Das Präparat zeigt eine gute entzündungshemmende Wirkung.

---

<sup>1</sup> Das Vitamin E-acetat wird während der Granulierung in Form des Nanotops eingearbeitet, d.h. das Nanotop gemäss Beispiel 7 dient als Granulierflüssigkeit



Patentansprüche

1. Verwendung eines Nanotops, enthaltend als präparative Zusammensetzung
  - (a) ein membranbildendes Molekül,
  - (b) einen Coemulgator und
  - (c) einen lipophilen Bestandteilin pharmazeutischen Endformulierungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Nanotop enthält:
  - (a) als membranbildende Moleküle Substanzen, die geeignet sind, Zweischichtensysteme auszubilden,
  - (b) als Coemulgator Substanzen, die bevorzugt O/W Strukturen ausbilden und
  - (c) als lipophile Komponente einen lipophilen Stoff in wirksamer Form.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Nanotop als Komponente
  - (a) ein natürliches Phospholipid, ein hydriertes oder teilhydriertes Phospholipid, ein Lysophospholipid, ein Ceramid oder Mischungen aus diesen enthält.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (a) im erfindungsgemäss verwendeten Nanotop in einer Konzentration von 0,1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a), (b) und (c) vorhanden ist.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Nanotop als Komponente
  - (b) gesättigte und ungesättigte C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylsulfate, Alkalimetall-, Ammonium- oder Aminumsalze von C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>-Fettsäuren, C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonate, Fettalkolphosphorsäureester, Salze der Gallensäure, Invertseifen (Quats); Partialfettsäureester des Sorbitans, Zuckerester von Fettsäuren, Fettsäurepartialglyceride, Alkylmaltoside, Alkylglucoside, C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Betaine, C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Sulfobetaine oder C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>-Alkylamido-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylenbetaine, Proteine, Polyglycerinester von Fettsäuren, Propylenglykolester von Fettsäuren, Milchsäureester von Fettsäuren enthält.

- 20 -

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Nanotop als Komponente

(b) Zuckerester von Fettsäuren enthält.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Nanotop als Komponente

(b) einen Emulgator vom Polyoxyethlen-Typ enthält.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Nanotop als Komponente

(b) Polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester, Polyethoxylierte Fettalkohole, Polyethoxylierte Fettsäuren, Polyethoxylierte Vitamin E Derivate, Polyethoxyliertes Lanolin und dessen Derivate, Polyethoxylierte Fettsäurepartialglyceride, Polyethoxylierte Alkylphenole, Schwefelsäurehalbester polyethoxylierter Fettalkohole und deren Salze, Polyethoxylierte Fettamine und Fettsäureamide, Polyethoxylierte Kohlenhydrate, Blockpolymerisate von Ethylenoxid und Propylenoxid enthalten.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (b) im erfindungsgemäss verwendeten Nanotop in einer Konzentration von 1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a), (b) und (c) vorhanden ist.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente

(c) ein natürliches oder ein synthetisches oder ein partialsynthetisches Di- oder Triglycerid, ein Mineralöl, ein Silikonöl, ein Wachs, ein Fettalkohol, ein Guerbet-Alkohol oder dessen Ester, ein therapeutisches Öl, ein lipophiler pharmazeutischer Wirkstoff oder eine Mischung dieser Stoffe ist.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (c) im erfindungsgemäss eingesetzten Nanotop in einer Konzentration von 0,1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a), (b) und (c), vorhanden ist.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Endformulierung eine flüssige, halbfeste oder feste Zubereitung darstellt.

13. Pharmazeutische flüssige Endformulierung in Form einer Injektionslösung, einer Infusionslösung, von Tropfen, eines Sprays, eines Aerosols, einer Emulsionen, einer Lotion, einer Suspension, einer Trinklösung, eines Gurgelwassers oder Inhalats, enthaltend ein Nanotop wie in Anspruch 1 definiert.

14. Pharmazeutische halbfeste Endformulierung in Form einer Salbe, einer Creme (O/W-Emulsionen), einer Fettcreme (W/O-Emulsionen), eines Gels, einer Lotion, eines Schaums, einer Paste, einer Suspension, eines Ovulas oder eines Pflasters, enthaltend ein Nanotop wie in Anspruch 1 definiert.

15. Pharmazeutische feste Endformulierung in Form einer Tablette, eines Dragées, einer Kapsel, eines Granulates, eines Brausegranulates, einer Brausetablette, einer Pastille, einer Lutsch- und Kautablette, eines Arzneistoffstäbchens, eines Implantates, eines Lyophilisates, eines Adsorbates, eines Pulvers oder Puders, enthaltend ein Nanotop wie in Anspruch 1 definiert.

16. Matrix oder membrankontrollierte pharmazeutische Applikationssysteme in Form einer Oros-Kapsel, eines Transdermalen Systemes, einer injizierbaren Mikrokapsel, enthaltend ein Nanotop wie in Anspruch 1 definiert.

17. Pharmazeutische Endformulierung nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Nanotop in ihrer wässrigen Phase vorhanden ist.

18. Pharmazeutische Endformulierung nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Phase das Nanotop in einer Konzentration von 0,01 bis 60 Gew.-% enthält.

19. Pharmazeutische Endformulierung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Phase das Nanotop in einer Konzentration von 0,05 bis 20 Gew.-% enthält.

- 22 -

20. Pharmazeutische Endformulierung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Phase das Nanotop in einer Konzentration von 0,1 bis 10 Gew.-% enthält.

21. Pharmazeutische Endformulierung nach Anspruch 13 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Nanotop per se vorhanden ist.

22. Verfahren zur Herstellung der flüssigen oder halbfesten pharmazeutischen Endformulierungen nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Nanotope in den wässrigen Anteil des Endproduktes eingearbeitet werden.

23. Verfahren zur Herstellung der festen pharmazeutischen Endformulierungen nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutischen Endprodukte mit dem Nanotop überzogen oder beladen werden.

24. Verwendung der pharmazeutischen Endformulierung nach einem der Ansprüche 13 bis 21 zur therapeutischen Behandlung des Nervensystems, der endokrinen Systeme, des Herz-Kreislaufsystems, des Respirationstrakts, des Magen-Darm-Kanals, der Niere und ableitenden Harnwege, des Bewegungsapparates, des Immunsystems, der Haut und Schleimhäute sowie zur Behandlung von Infektionskrankheiten, Tumoren und Vitamin-/Mineralstoffmangelkrankheiten.

25. Nanotop, enthaltend

- (a) ein membranbildendes Molekül,
- (b) als Coemulgator gesättigte und ungesättigte C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylsulfate, Alkalimetall-, Ammonium- oder Aminsalze von C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>-Fettsäuren, C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonate, Fettalkoholphosphorsäureester, Salze der Gallensäure, Invertseifen (Quats); Partialfettsäureester des Sorbitans, Zuckerester von Fettsäuren, Fettsäurepartialglyceride, Alkylmaltoside, Alkylglucoside, C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Betaine, C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Sulfobetaine oder C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>-Alkylamido-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylenbetaine, Proteine, Polyglycerinester von Fettsäuren, Propylenglykolester von Fettsäuren, Milchsäureester von Fettsäuren und
- (c) einen lipophilen Bestandteil.

26. Nanotop, enthaltend

- (a) ein membranbildendes Molekül,

- 23 -

- (b) als Coemulgator ein Zuckerester einer Fettsäuren und
- (c) einen lipophilen Bestandteil.

27. Nanotop, enthaltend

- (a) ein membranbildendes Molekül,
- (b) als Coemulgator einen Emulgator vom Polyoxyethylen Typ und
- (c) einen lipophilen Bestandteil.

28. Nanotop, enthaltend

- (a) ein membranbildendes Molekül,
- (b) als Coemulgator polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester, polyethoxylierte Fettalkohole, polyethoxylierte Fettsäuren, polyethoxylierte Vitamin E Derivate, polyethoxyliertes Lanolin und dessen Derivate, polyethoxylierte Fettsäurepartialglyceride, polyethoxylierte Alkylphenole, Schwefelsäurehalbester polyethoxylierter Fettalkohole und deren Salze, polyethoxylierte Fettamine und Fettsäureamide, polyethoxylierte Kohlenhydrate, Blockpolymerisate von Ethylenoxid und Propylenoxid und
- (c) einen lipophilen Bestandteil.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Zusammenfassung

Beschrieben wird die Verwendung eines Nanotops, enthaltend als präparative Zusammensetzung

- (a) ein membranbildendes Molekül,
  - (b) einen Coemulgator und
  - (c) einen lipophilen Bestandteil
- in pharmazeutischen Endformulierungen.

Die erfindungsgemäss eingesetzten Nanotope eignen sich als Transport-Vehikel für pharmazeutische Wirkstoffe.

11-05-1998 11-05-1998

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**